Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Berlin

Direktor: Professor Dr. DENNIG

Über die Grösse der roten Blutkörperchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von:

Barnard John Rothberg

aus

BOSTON (U. S. A.)

DEZEMBER 1936

Imprimerie A. KNECHT, Mulhouse - 1936

Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Berlin

Direktor : Professor Dr. DENNIG

Über die Grösse der roten Blutkörperchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von :

Barnard John Rothberg

aus

BOSTON (U. S. A.)

DEZEMBER 1936

Imprimerie A. KNECHT, Mulhouse - 1936

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. GIGON.

Tag der Promotion: 24. Dezember 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dedicated to the loving memory of my parents
Samuel and Goldie Rothberg.

Die ersten systematischen Untersuchungen über die Durchmesser der roten Blutkörperchen, über die Verteilung und Schwankung der Grösse in normalem und pathologischem Blut und über die Abweichungen der Verteilungskurven verschiedener Menschen voneinander stammen von *Price-Jones* und Mitarbeitern (1). Die erhebliche diagnostische Bedeutung, die nach diesen grundlegenden Untersuchungen den Durchmesserwerten der Erythrocyten zukommt, führte zu einer grossen Anzahl weiterer Arbeiten. So beschäftigte sich *Hamburger* (2) mit der pH-Abhängigkeit des Erythrocytendurchmessers, die von *Dryer-Miller* und *Ponder* (3) wohl infolge ihrer unzureichenden Messmethodik bestritten wurde. *Wintrobe* (4) bestätigte die Befunde von Price-Jones hinsichtlich der Ergebnisse bei der perniciösen Anämie und konnte Unterschiede im Hämokritwert und Färbe-Index gegenüber anderen Formen der makrocytischen Anämie mitteilen. Auch *Nagai* (5) führte systematische Messungen der Durchmesser menschlicher Erythrocyten aus und bestätigte im wesentlichen die Ergebnisse von Price-Jones und erweiterte die differentialdiagnostischen Möglichkeiten bei der Unterscheidung der verschiedenen Formen der Anämie. *Hashimoto* (6) untersuchte den Zusammenhang zwischen Erythrocytengrösse und Milz- und Leberschädigungen. *H. R. Keller* (7) führte zur diagnostischen Unterscheidung der Anämietypen das Bocksche Diffraktionserythrocytometer ein, das den mittleren Durchmesserwert direkt ohne mühsame Ausmessung zu bestimmen ermöglicht.

Ganz allgemein kann gesagt werden, dass durch alle diese von hämolytisch-klinischen Gesichtspunkten ausgehenden Untersuchungen die grosse physiologisch-pathologische Bedeutung der Durchmesseränderungen der Erythrocyten nachgewiesen wurde. Aus diesem Grunde beschäftigten sich eine Reihe von Arbeiten mit der Frage nach der Beziehung zwischen Grösse und Alter der Erythrocyten. Der Zusammenhang zwischen diesen Grössen erscheint naheliegend auf Grund der Anschauungen über die Reticulocyten und polychromatische Zellen als jugendliche Vorformen der normalen Erythrocyten. *Heilmeyer* und *Westhöuser* (8) fanden eine schnelle Abnahme des Reticulocytengehaltes in vitro, die mit einer Abnahme der Zellatmung einherging. Sie schlossen daraus, dass die Reticulocyten sich in dieser Zeit zu normalen Erythrocyten entwickelt hatten. *V. Schilling* (9) vertritt die Ansicht, dass die Reticulocyten im normalen Organismus im Wesentlichen durch die Milz aus dem Blut ausgeschieden werden und gewissermassen zu Unrecht aus dem hämopoetischen System in die Blutbahn gelangt sind, eine Ansicht, der sich auch Orten (10) anschliesst. Zur weiteren Klärung dieser Fragen wurden in einer Reihe weiterer Arbeiten zwei sehr erfolgreiche Methoden angewendet: Die Milzexstirpation und die Phenylhydrazin-Anämie. *Groscurth* und *Glass* (11) fanden im Blut milzexstipierter Hunde sowohl eine Zunahme gealterter Blutkörperchen als eine Vermehrung der polychromatischen Zellen, woraus die Bedeutung der Milz als Ausscheidungsorgan physiologisch untauglicher Zellen hervorgeht, zu denen also auch die

jugendlichen Zellen in gewisser Beziehung zu rechnen sind. Die Autoren kamen zu ihrem Schluss hinsichtlich der gealterten Blutzellen durch die Feststellung eines veränderten isoelektrischen Punktes des Hämoglobins der alten Ertyhrocyten.

Die Ergebnisse der Phenylhydrazin-Anämie haben die bisherigen Anschauungen im Wesentlichen bestätigt. So fand *Livadas* (12), dass, nachdem durch das Phenylhydrazin in kurzer Zeit die Mehrzahl der zur Zeit der Vergiftung vorhandenen Erythrocyten zerstört worden war, die neugebildeten Erythrocyten zum grössten Teil die Substantia granulofilamentosa enthielten und sich im Laufe von einigen Tagen in zunehmendem Masse unter Abnahme ihrer Grösse in normale Erythrocyten verwandelten. *Oda* (13) und auch *Duesberg* (14) gelangten in ähnlichen Untersuchungen zu gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Beziehung zwischen Grösse und Reifegrad.

Wichtig im Zusammenhang mit den bisher genannten Untersuchungen und der vorliegenden Arbeit sind die methodischen Ergebnisse *Bernstein*'s (15), der feststellte, dass kein Unterschied in der Grösse des Erythrocytendurchmessers im trocknen, im Plasma- und im nach May-Grünwald-Giemsa gefärbten Präparat besteht. Bei der Einbettung der Erythrocyten in Canadabalsam wurde allerdings eine Schrumpfung von 4 % gefunden, für die *Nagai* (16), der im übrigen die Befunde Bernsteins bestätigte, 6 % angibt.

In der vorliegenden Untersuchung sollen unter Anwendung der Price-Jones'schen Methode systematische Messungen von Erythrocytendurchmessern mitgeteilt werden, die die Zusammenhänge zwischen Grösse und Alter der Erythrocyten, den Einfluss von pH auf die Grösse verschiedener Fraktionen von Erythrocyten und besonderen Verhältnisse bei der perniciösen Anämie weiter beleuchten können. Die von Price-Jones mitgeteilten Grössenverteilungskurven weisen trotz der grossen Zahl von 500 Einzelmessungen für jede Kurve eine recht erhebliche Unsicherheit in dn einzelnen Punkten auf. Der Grund hierfür liegt in der Wahl eines zu geringen Abstandes der einzelnen Punkte, was zur Folge hat, dass die zu jedem Wert der Abszisse gehörigen Erythrocytenzahlen ziemlich klein sind und darum grossen Zufallschwankungen unterworfen sind. Da bei der vorliegenden Untersuchung gerade dem statischen Charakter der Price-Jones'schen Kurve in besonderem Masse Rechnung getragen werden sollte, wählten wir einen etwas grösseren Abstand der einzelnen Messpunkte und führten für jede Kurve 1000 Durchmesserbestimmungen aus.

Schon Price-Jones wies auf die weitgehende Aehnlichkeit seiner Kurven mit der Gauss'schen Fehlerkurve hin und prüfte die Abweichung seiner Werte vom Fehlergesetz, ohne sie jedoch näher zu diskutieren, was angesichts der grossen Ungenauigkeit und eines von ihm begangenen systematischen Fehlers beim Vergleich auch nicht möglich gewesen wäre. Er begnügte sich mit einer groben Bestätigung des $3\,\varepsilon$-Gesetzes für die Verteilung der Durchmesserwerte. Nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeitsrechnung ergibt sich für die statistische Verteilung einer Schwankung um einen Normalwert die Gauss'sche Fehlerkurve unter den Bedingungen normaler Verteilung, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Abweichung vom Normalwert proportional ist. Voraussetzung bei der Prüfung, ob die Bedingungen des Fehlergesetzes in dem vorliegenden experimentellen Fall erfüllt sind, ist

zunächst die Feststellung, ob die gemessene Grösse wirklich die physikalische Grösse ist, deren Schwankung untersucht werden soll. Es ist hier zunächst offenichtlich, dass im Falle der Erythrocyten die wirklich primär schwankende Grösse nicht der Durchmesser, sondern das Volumen der Erythrocyten ist. Bei einem Vergleich der erhaltenen Durchmesserwerte mit dem Fehlergesetz ist man also gezwungen, aus dem Durchmesser zunächst das Volumen zu errechnen und die Schwankung dieser Grösse mit der Fehlerkurve zu vergleichen. Ein weiterer sehr wesentlicher Einwand gegen die Art des von Price-Jones ausgeführten Vergleichs besteht in dem Hinweis darauf, dass man bei der Aufzeichnung der Schwankungskurven zwecks Vergleichs mit dem Fehlergesetz die Anzahl der Schwankungen gegen die «prozentuale» Grösse der Schwankungen auftragen muss, d. h. die Abszisse darf die Angaben der Volumina (bezw. Grössen) nicht in linearem, sondern in geometrischem, logarythmischem Massstab enthalten, Diese Voraussetzung muss umso notwendiger erfüllt sein, je grösser die Durchschnittliche Schwankung ist. Beträgt sie nur weniger Prozent, so lassen sich mit ziemlicher Genauigkeit auch lineare Abszissen verwenden. Die sehr grossen Durchmesserschwankungen im experimentell untersuchten Falle des Erythrocyten verlangen jedoch eine logarhythmische Einteilung der Abszisse.

Experimenteller Teil.

In nach May-Grünwald-Giemsa gefärbten Blutausstrichen wurden in jedem Falle die Durchmesser 1000 verschiedener Erythrocyten mit dem Okularschraubenmikrometer von Leitz gemessen. Mit Hilfe eines vereinfachten Zählschemas wurde schon bei der Messung die Anzahl der Zellen in gleichmässigen Grössenabständen von fünf Teilstrichen des Okularmikrometers, denen bei der angewendeten Vergrösserung 0,435 μ entsprachen, bestimmt. In den mitgeteilten Tabellen sind die Grössen in m angegeben. Gleichzeitig mit den Durchmesserwerten wurden die dritten Potenzen dieser Werte als die den Volumina proportionalen Zahlen mitgeteilt. In den Abbildungen wurden aus den oben angegebenen Gründen die Erythrocytenzahlen gegen die Logarythmen der dritten Potenzen der Durchmesser aufgetragen. Die hierbei erhaltenen Kurven liessen gwisse Rückschlüsse statistischer Art zu. — Es wurden im ganzen 30 000 Erythrocyten gemessen.

1. Die pH-Abhängigkeit der Erythrocytengrösse:

Durch Venenpunktion gewonnenes Blut, das durch Oxalatzusatz ungerinnbar gemacht worden war, wurde einmal direkt ausgestrichen, einmal, nachdem es durch längeres Schütteln an der Luft durch Abgabe seiner Kohlensäure alkalisch geworden war und schliesslich nach Ansäuerung durch Gausaustausch mit einem 8 %igen Kohlensäure-Luft-Gemisch ausgestrichen und in der oben beschriebenen Weise gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 1 mitgeteilt.

TABELLE I

Aus den in dieser Tabelle angegebenen Zahlen errechnet sich als durchschnittliche Grösse der Erythrocyten in den drei Proben:

1. Normal: 7.43, 2. Sauer: 7.76, 3. Alkal.: 7.55.

Der prozentuale Unterschied der mittleren Durchmesser der saueren und der alkalischen Erythrocyten beträgt hiernach 2,8 %. Hieraus errechnet sich als Unterschied der Volumina 8,8 %. Bestimmungen mit dem Hämatokrit ergaben für dieselbe Grösse 7,9 %, was angesichts der geringen

Tabelle 1.

Durchmesser	(Durchmesser) 3 (Volumen)	Anzahl der Erythrocyten		
		1. Normal	2. Sauer	3. Alkal.
5.22 — 5.65	142 — 180	2	2	2
5.65 — 6.09	180 — 225	10	8	14
6.09 — 6.52	225 — 276	60	29	72
6.52 — 6.96	276 — 337	164	98	145
6.96 — 7.39	337 — 402	262	171	234
7.39 — 7.83	402 — 480	254	286	180
7.83 — 8.26	480 — 561	142	203	154
8.26 — 8.70	561 — 657	75	132	112
8.70 — 9.13	657 — 760	30	55	51
9.13 — 9.56	760 — 870	2	23	23
9.56 — 10.00	870 — 1000	—	11	11
10.00 — 10.44	1000 — 1140	—	4	4

Abweichung und der grossen Ungenauigkeit der Hämokritwerte als sehr gute Uebereinstimmung bezeichnet werden kann. Hierdurch wird die der Umrechnung von Durchmesserwerten in Volumenwerten zu Grunde liegende Annahme von der Gleichheit der Proportionen verschieden grosser Erythrocyten bestätigt. Weiterhin ist aus den angegebenen Zahlen ersichtlich, wie wenig typisch die mittlere Grösse ist, und dass man aus der Verteilung der einzelnen Grössen wesentlich mehr erkennen kann. Trotzdem der alkalische Durchschnittswert grösser als der Normalwert ist, ist der «häufigste» Durchmesser in alkalischem Blut kleiner als in normalem. Die alkalische Verteilungskurve unterscheidet sich von den anderen kohlensäurehaltigen durch eine typische Ausbuchtung der grossen Werte. Um die hieraus möglichen Schlüsse sicher zu stellen, führten wir gleichartige Messungen an Fraktionen von grossen und kleinen Erythrociten aus.

Aus hundert Kubikzentimetern Venenblut wurden durch Zentrifugieren zwei Fraktionen grosser und kleiner Erythrocyten gewonnen und in der gleichen Weise, wie im vorigen Versuch sauer und alkalisch gemacht. Der erreichte Grad der Fraktionierung wurde zunächst durch Ausmessung von Ausstrichen unbehandelten Blutes jeder Fraktion festgestellt. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 2 mitgeteilt. Die Ergebnisse der Ansäuerung und Alkalisierung der beiden Fraktionen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Durchmesser	(Durchmesser)^3 (Volumen)	Anzahl der Erythrocyten: 1. grosse Fraktionen	2. kleine Fraktionen
5.22 — 5.65	180 — 225		12
5.22 — 6.09	225 — 276	12	68
6.09 — 6.52	276 — 337	96	120
6.52 — 6.96	276 — 337	140	400
6.96 — 7,39	337 — 402	184	240
7.39 — 7.83	402 — 480	276	72
7.83 — 8,26	480 — 561	160	60
8.26 — 8.70	561 — 657	80	28
8.70 — 9.13	657 — 760	36	—
9.13 — 9.56	760 — 870	12	—

Tabelle 3.

Durchmesser	Anzahl der Erythrocyten: 1. grosse Fraktion a) alkal.	b) sauer	2. kleine Fraktion a) sauer	b) alkal.
5.65 — 6.09	8	—	4	4
6.09 — 6.52	156	8	36	32
6.52 — 6.96	256	36	112	112
6.96 — 7.39	188	156	192	200
7.39 — 7.83	144	272	244	304
7.83 — 8.26	116	240	164	188
8.26 — 8.70	92	140	112	108
8.70 — 9.13	36	120	64	48
9.13 — 9.56	4	24	44	4
9.56 —10.00	—	4	28	—

Bei diesen Messungen zeigte sich dass das abnorme Verhalten der Erythrocyten bei der Alkalisierung des Blutes allein durch ein besonderes Verhalten der grossen Fraktion erklärt werden kann. Es zeigte sich nämlich bei diesen Versuchen dass dieselbe besondere Verteilungskurve, und zwar in verstärktem Masse bei der Alkalisierung der grossen Erythrocytenfraktion beobachtet wurde. Es ergibt sich hieraus dass die grossen Erythrocyten durch Säuerung ihren Durchmesser nur unwesentlich vergrössern, dagegen bei der Alkalisierung ganz erheblich mehr schrumpfen als die kleinen Erythrocyten. Bei genauer Analyse der erhaltenen Kurven lässt sich über die einzelnen Bestandteile noch weiterhin folgendes allgemein schliessen: Im Blut lassen sich zwei Arten von Erythrocyten unterscheiden, von denen die eine durch pH-Aenderungen nur geringe Grössenänderungen erfährt. Die Grösse dieser Erythrocyten schwankt von den kleinsten bis zu den grössten Werten. Demgegenüber lassen sich andere Erythrocyten feststellen deren

durchschnittliche und häufigste Grösse über dem Gesamtdurchschnitt liegt und die sich durch starke Abhängigkeit ihrer Grösse vom pH auszeichnen. Es ist denkbar, dass es sich hierbei um ganz junge Erythrocyten handelt.

In weiteren Messungen untersuchten wir den Einfluss der körperlichen Arbeit und der künstlichen Alkalisierung durch grössere Gaben von Natriumzitrat. Die Versuchsperson lief auf einem Laufband 20 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 16 km in der Stunde; unmittelbar danach wurde Blut aus der Fingerbeere entnommen. Bei einem anderen Versuch nahm dieselbe Person zwei Tage vorher täglich 40 gr Natriumzitrat zur Alkalisierung und lief dann wieder 20 Minuten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 mitgeteilt.

Tabelle 4.

Anzahl von 1000 Erythrocyten

Durchmesser	1. Ruhe	2. Arbeit	3. Alkalisiert	
			Arbeit	Ruhe
4.35 — 4.78	2	—	—	—
4.78 — 5.22	4	6	—	—
5.22 — 5.65	38	25	—	8
5.65 — 6.09	76	57	10	30
6.09 — 6.52	162	121	30	58
6.52 — 6.96	252	196	92	122
6.96 — 7.39	184	243	133	203
7.39 — 7.83	148	174	215	209
7.83 — 8.26	82	111	260	187
8.26 — 8.70	64	52	171	102
8.70 — 9.13	15	15	65	50
9.13 — 9.56	1	1	17	36
9.56 —10.00	—	—	5	1
10.00 —10.44	—	—	3	—

Das Ergebnis dieser Messungen ist, dass in beiden Fällen eine gleichmässige Vergrösserung der Erythrocyten bei der Arbeit eintrat, die man durch die Arbeitsacidose erklären kann. Auffallend ist jedoch, dass die Erythrocyten auch durch die Alkalisierung der Versuchsperson eine Vergrösserung erfahren haben Interessant ist auch hier wiederum, dass die nichtalkalisierte Ruhe-Kurve, die den kleinsten Werten entspricht, deutlich den schon in den vorhergehenden Versuchen beschriebenen Buckel bei 6—7 aufweist.

Bei der grossen Bedeutung, die der Methode der Milzexstirpation für die Entscheidung der Frage nach der Altersentwicklung der Erythrocyten zukommt, und angesichts der noch wenig geklärten Funktionen der Milz, wurden gleichartige Untersuchungen mit Milz- und Herzblut zwecks Vergleichs der erhaltenen Werte ausgeführt. Als Versuchstiere dienten Hunde. Die Ergebnisse der Messungen sind in den Tabellen 5 und 6 mitgeteilt.

Tabelle 5.

Durchmesser	(Durchmesser)^3 (Volumen)	Anzahl der Erythrocyten 1. Milzblut	2. Herzblut
4.35 — 4.78	82 — 109	—	2
4.78 — 5.22	109 — 142	18	12
5.22 — 5.65	142 — 180	126	74
5.65 — 6.09	180 — 225	270	110
6.09 — 6.52	225 — 276	240	174
6.52 — 6.96	276 — 337	170	280
6.96 — 7.39	337 — 402	100	188
7.39 — 7.83	402 — 480	70	90
7.83 — 8.26	480 — 561	6	54
8.26 — 8.70	561 — 657	—	6

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass im Milzblut vorherrschend kleinere Blutkörperchen gefunden wurden.

Tabelle 6.

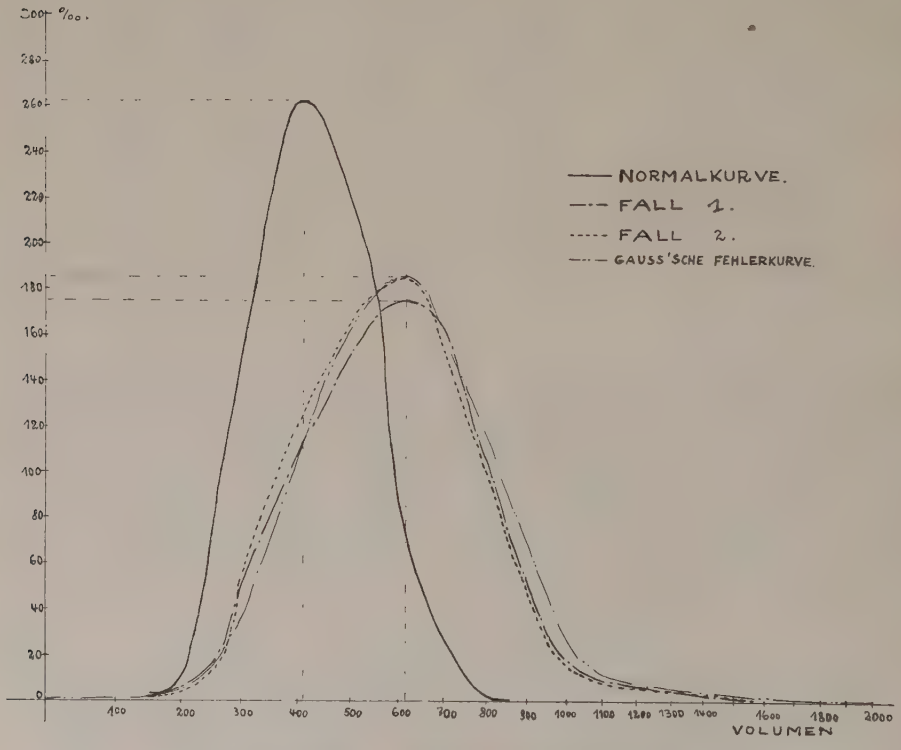
	Anzahl der Erythrocyten Versuch A		Versuch B	
Durchmesser	1. Milz	2. Herz	1. Milz	2. Herz
4.78 — 5.22	2	—	4	—
5.22 — 5.65	24	5	31	9
5.65 — 6.09	61	22	77	35
6.09 — 6.52	109	41	109	52
6.52 — 6.96	105	89	89	89
6.96 — 7.39	34	203	28	110
7.39 — 7.83	14	67	10	40
7.83 — 8.26	2	20	2	12
8.26 — 8.70	—	3	—	3

Sehr auffällig war jedoch die Beobachtung, die sich mit der oben angegebenen Ansicht von *V. Schilling* deckt: dass im Milzblut im Gegensatz zum Herzblut eine sehr grosse Anzahl polychromatischer Zellen beobachtet wurde. Die Polychromasie beschränkte sich hierbei keineswegs auf die grossen Zellen, sodass eine direkte einfache Beziehung zwischen Alter und Grösse nicht zu bestehen scheint. Man hat vielmehr anzunehmen, dass die Schrmufung der Blutzellen irreparable Veränderungen hervorruft und dass die empfindlicheren, jugendlichen Zellen von diesen Einflüssen ebenso leicht betroffen werden.

Diese Anschauungen lassen sich in einigem Umfange auch durch die in Folgendem mitgeteilten Ergebnisse der Messungen an Perniciosa-Erythrocyten stützen. Waren die Ergebnisse der bisher mitgeteilten Messungen und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen auch ohne graphische Darstellung genügend verständlich, so konnte bei den folgenden, abschliessenden Untersuchungen hierauf nicht verzichtet werden. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in der Tabelle 7 aufgeführt und in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 7.

Durchmesser	(Durchmesser) (Volumen) 3	Anzahl der Erythrocyten	
		Perniciöse Fall 1	Anämie Fall 2
5.22 — 5.65	142 — 180	3	2
5.65 — 6.09	180 — 225	5	5
6.09 — 6.52	225 — 276	16	18
6.52 — 6 96	276 — 337	52	53
6.96 — 7.39	337 — 402	80	66
7.39 — 7 83	402 — 480	120	110
7.83 — 8.26	480 — 561	148	157
8.26 — 8.70	561 — 657	175	185
8.70 — 9.13	657 — 760	139	162
9 13 — 9.56	760 — 870	103	105
9 56 — 10.00	870 — 1000	69	69
10.00 — 10.44	1000 — 1140	30	29
10.44 — 10.87	1140 — 1280	12	14
10.87 — 11.30	1280 — 1440	6	6
11.30 — 11.74	1440 — 1620	—	1



*) Abb. 1: Die Schwankungen des Erythrocytenvolumens im Blut des Normalen und in 2 Fällen von Perniciöser Anämie.

In die Abbildung ist die Schwankung des Erythrocytenvolumens in normalem Blut eingetragen, ausserdem zu jeder Kurve die theoretische Kurve, die sich nach dem Fehlergesetz ergeben würde.

Aus der Abbildung ergibt sich zunächst beim Vergleich der «normalen» Kurve mit der Fehlerkurve eine ziemlich gute Uebereinstimmung der Kurven auf dem Kurvenast, der den grossen Volumina entspricht. Nach den kleineren Volumina fällt die beobachtete Kurve jedoch wesentlich steiler ab als die Fehlerkurve. Hieraus ergibt sich, dass oberhalb des häufigsten Wertes die Schwankung normal ist, unterhalb dagegen, von einer gewissen Grössenordnung ab, die Erythrocyten offensichtlich selbständig aus dem Gleichgewicht herausgeschafft werden. Diese Deutung steht in guter Uebereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Milzversuche.

Bei der Betrachtung der Schwankungskurven des Perniciosablutes ist zunächst die interessante Feststellung zu machen, dass sie auf der Seite der kleinen Werte bei den gleichen Volumina einsetzt, wie die Normalkurve. Dass die *Form* der Perniciosa-Erythrocyten nicht wesentlich von der normaler Erythrocyten abweichen kann, also auch hier die Berechnung der «Volumenwerte» aus der dritten Potenz der Durchmesser statthaft ist, ergab ein Vergleich des beobachteten Färbe-Index mit dem aus unseren Messungen errechenbaren. Unter der Annahme eines normalen mittleren Durchmessers der Erythrocyten von 7.6 ergab sich:

Färbe-Index beobachtet: 1.4, berechnet: 1.40.

Die gute Uebereinstimmung der Perciniciosakurve mit der Gauss'schen Fehlerkurve ergibt, dass die Zerstörung der Erythrocyten bezw. ihre Entfernung aus dem Blut in keinem erheblichen Zusammenhang mit der Grösse der Erythrocyten steht. Es ist höchstens denkbar, dass sich eine Funktion der Milz, analog dem normalen Verhalten, auf die in sehr geringer Menge vorhandenen Blutkörperchen mit einem Durchmesser von unter 5—6 μ erstreckt. Für den grössten Teil der Erythrocyten ist aber vielmehr zu folgern, dass sie ihre Grösse in der Blutbahn nur unwesentlich ändern und die fast theoretische Schwankung durch die rein zufallsmässigen Bedingungen bei ihrer Bildung und Entwicklung bedingt ist. Ihre Lebensdauer in der Blutbahn ist aber offensichtlich so kurz und unabhängig von ihrem Entwicklungsgrad, dass ihre Grössenverteilung ganz von den in einem gewissen Spielraum schwankenden Anfangsbedingungen im hämopoetischen System bestimmt wird. Als Ursache für dieses abnorme Verhalten der Perniciosa-Erythrocyten kann angenommen werden, dass bei dieser Erkrankung die Erythrocyten offenbar in einem zu frühen Stadium ihrer Entwicklung in die Blutbahn gelangen, in dem sie noch nicht funktionstüchtig sind und deshalb sehr schnell vergehen. Unseres Erachtens deckt sich diese Erklärung auch am besten mit den bekannten hämatologisch-klinischen Befunden.

Zusammenfassung.

1. Die pH-Abhängigkeit der Erythrocytengrösse wird durch direkte Messungen der Durchmesser von je 1000 Erythrocyten qualitativ nachgewiesen und damit die im wesentlichen bekannten Befunde, wonach mit einer pH-Verschiebung ins saure eine Vergrösserung des durchschnittlichen Erythrocytenhalbmessers verbunden ist, bestätigt.

2. Bei gleichartigen Messungen an Fraktionen von grossen und kleinen Erythrocyten ergibt sich, dass diese Aenderung des mittleren Durchmessers im Wesentlichen herrührt von einer starken Durchmesseränderung eines bestimmten Anteils der Erythrocyten. Die durchschnittliche Grösse dieses Anteils schwankt zwischen dem Normalwert und Werten, die darüber liegen. Es handelt sich also um durchschnittlich grössere Erythrocyten.

3. Es werden vergleichende Durchmesserbestimmungen an Herz- und Milzblut von Hunden ausgeführt, die ergeben, dass das Milzblut einen grösseren Gehalt an kleinen Blutkörperchen besitzt, als das übrige Körperblut. Darüber hinaus ergibt sich eine Anhäufung polychromatischer Zellen im Milzblut.

4. Gleichartige Messungen werden an Blutkörperchen von Perniciosakranken ausgeführt. Die in Kurvenform dargestellten Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Verweilzeit der Perniciosaerythrocyten im Blutkreislauf nur sehr kurz im Vergleich zum Normalwert sein kann, und dass diese weitgehend unabhängig von ihrer Grösse entweder herausgeschafft werden oder direkt zerfallen. Als Ursache hierfür wird angenommen, dass bei der perniciösen Anämie die roten Blutkörperchen in einem zu frühen, jugendlichen Stadium ihrer Entwicklung aus dem hämopoetischen System in die Blutbahn geschwemmt werden, dessen Bedingungen sie noch nicht angepasst sind. Der Vergleich der «Normal»-Kurve der Verteilung der Erythrocyten im Blut von Gesunden in der Gauss'schen Fehlerkurve bestätigt die aus den Milzversuchen gezogenen Schlussfolgerungen, dass die Erythrocyten unterhalb einer gewissen Grösse mehr oder weniger schnell aus der Blutbahn herausgeschafft werden.

Zum Schluss möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Dr. Groscurth und Herrn Dr. Havemann für ihre ständige Unterstützung und vielseitige Förderung bei der Ausführung dieser Untersuchungen meinen herzlichsten Dank aussprechen. — Gleichzeitig gebe ich die eidesstattliche Versicherung ab, die Arbeit allein und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel erstattet zu haben.

Literatur

(1) PRICE-JONES: Journ. of. Path. 23, 371 (19); 32, 479 (29); 34, 779 (31); 40, 503 (35).
(2) HAMBURGER: Arch. f. Physiol. 1893, Suppl. 157.
(3) DRYER, MILLER u. PONDER: Quart. J. exp. Physiol. 16, 69 (26).
(4) WINTROBE: J. Labor. and Clin. Med. 17, 899 (32).
(5) NAGAI: Mitt. d. Med. Ges. Tokyo, 48, 1136 (34); 48, 1153 (34).
(6) HASHIMOTO: Mitt. d. med. Ges. Kioto, 11 (37), 910 (34). Deutsch. Ref.
(7) KELLER: Z. Klin. Med., 127, 132 (34).
(8) HEILMEYER u. WESTHAEUSER: Z. klin. Med., 121, 361 (34).
(9) V. Schilling.
(10) ORTEN: Yale J. Biol. and Med., 6, 519 (34).
(11) GROSCURTH u. GLASS: ZS. f. d. ges. exp. Med., 85, 768 (32).
(12) LIVADAS: Fol. Haemat., 49, 365 (33).
(13) ODA: ZS. f. exp. Med., 58, 1928.
(14) DUESBERG: Arch. exp. Path., 162. 180.
(15) BERNSTEIN: Fol. Haemat., 52, 465 (34).
(16) NAGAI: l. c.